

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 60069089 A

(43) Date of publication of application: 19.04.85

(51) Int. Cl

C07F 9/58
A61K 31/675

(21) Application number: 58177710

(71) Applicant: NISSAN CHEM IND LTD

(22) Date of filing: 26.09.83

(72) Inventor: SETO KIYOTOMO
TANAKA SAKUYA
SAKOTA RYOZO

(54) DIHYDROPYRIDINE-5-PHOSPHONATE
DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF

COPYRIGHT: (C)1985,JPO&Japio

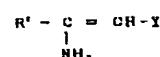
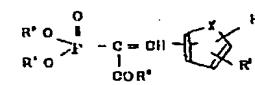
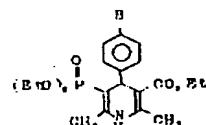
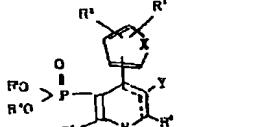
(57) Abstract:

NEW MATERIAL: A compound obtained by removing a compound of formula II (B is H or methoxyl) from a compound of formula I {R¹ and R² are H, nitro, trifluoromethyl, halogen, OH, nitrile or R⁷ [R⁷ is 1W6C (aromatic group-substituted) aliphatic group, etc.]; R³ and R⁴ are R⁷, 7W16C aliphatic group, A-Z- alkylene(A is 1W6C aliphatic group, etc.; Z is -O-, -S-, etc.), etc.; R⁵ and R⁶ are R⁷, (substituted) phenyl or (substituted) styryl; X is -CH=CH-, -CH=N-, -O- or -S-; Y is -C(O)R¹² (R¹² is R⁷, R⁷O-, R⁷S, etc.}) and a salt having a basic nitrogen of formula I.

EXAMPLE: Diethyl 3-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-chlorophenyl)- pyridine-5-phosphonate.

USE: A remedy for coronary and cerebral diseases and hypertension having low toxicity and diuretic action.

PREPARATION: A phosphonate derivative of formula III is reacted with a compound of formula IV.



BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A) 昭60-69089

⑫ Int.Cl.⁴

C 07 F 9/58
A 61 K 31/675

識別記号

A B N

厅内整理番号

7327-4H
6664-4C

⑬ 公開 昭和60年(1985)4月19日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全25頁)

⑭ 発明の名称 ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体およびその製造法

⑮ 特 願 昭58-177710

⑯ 出 願 昭58(1983)9月26日

⑰ 発明者 濱 戸 浄 智 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑰ 発明者 田 中 作 瀬 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社生物化学研究所内

⑰ 発明者 迫 田 良 三 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑰ 出願人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

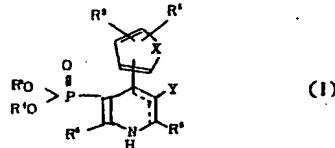
明細書

1. 発明の名称

ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体
およびその製造法

2. 特許請求の範囲

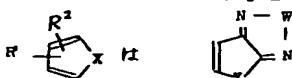
本発明は、一般式(I)



[式中、R¹とR²は、お互いに同一または相異なる。それぞれ水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、^{ハロゲン}素原子、塩素原子、臭素原子、^{ハロゲン}素原子等のハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、R⁷「R⁷は炭素数1ないし6の、芳香族基によって置換されていてもよい飽和または不飽和の直鎖のまたは分枝した脂肪族基を意味する。」、アミノ基、R¹NH-、R¹(R²)N-、「R²は、上述のR¹と同意味であり、R¹と

同一または相異なる。」、HC(O)NH-、R¹C(O)NH-、R¹O(O)-、R¹C(O)O-、R¹O-、R¹S(O)O-「nは、0、1または2を意味する。」、またはR¹O-O(u)ーを意味する。

またR¹とR²は、お互いにn-位置に置換され、かつ一緒になって、-(CH₂)_p-「pは3または4の整数を意味する。」、-O-(CH₂)_q-O-「qは、1または2の整数を意味する。」、-(CH₂)_rN(R¹)-「rは2または3の整数を意味する。またR¹は、水素原子または上述のR¹を意味する。」、-CH₂-N(R¹)-(CH₂)_s-、-N(R¹)-(CH₂)_q-N(R¹)-「R¹は、上述のR¹と同意味であり、R¹とお互いに同一または相異なる。」または-CH₂-NH-NH-CH₂-を意味し、R¹とR²とによって置換された環と融合して縮合環を形成してもよい。また、この縮合環のR¹とR²部分は、不饱和化されていてもよい。または



「モ_Wは-O-または-B-を意味する」
を意味してもよい。

R' と R' はお互いに同一または相異なり。それより上述の R', 脱素数 1 ないし 16 の飽和または不飽和の直鎖のまたは分枝した脂肪族基。
または A-Z-アルキレン「モ_Aは、飽和または不飽和の直鎖のまたは分枝した脱素数 1 ないし 6 の脂肪族基、芳香族基またはアラルキル基を意味し、アルキレン部分は、-O-, -B-, または-N(R')-「R'は、水素、R'または芳香族基を意味する。」で中断されていてもよい。
また Z は、-O-, -B- または-N(R')-を意味する。」を意味する。

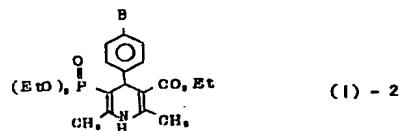
または、R' と R' は一緒にになって、R' によって任意に置換された 1,2-エチレン基、1,3-ブロピレン基または 1,4-ブチレン基を意味する。

R' と R' は、お互いに同一または相異なり。それより R', 置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいステリル基を

意味する。

X は、-CH=CH-, -CH=N-, -O- または-B-を意味する。
Y は、-O(O)R'' 「R'' は、R', R'O-, R'B-, A-N(R'')-「R'' は、水素原子、上述の R' または置換されていてもよい芳香族基を意味する。」または A-Z-アルキレン-O-を意味する。」または (R''O)(R''O)P(O)-「R'', R'' は上述の R', R' と同意味である。」を意味する。
」
R', R' と R' が互いに同一かは異なる。」

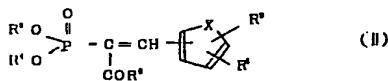
で示される化合物から、下記構造式(I)-2に上って示される化合物を除いた



[式中、R は水素原子またはメトキシ基を意味する。] 化合物群および塩基性の水素原子を有する場合の一般式(I)で示される化合物の

医学的に許容されうる塩。

(2) 一般式 (II)



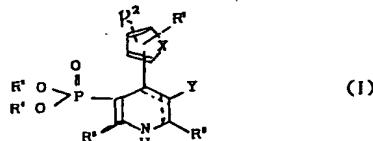
[式中、X, R', R', R', R' および R' は、上述の一般式(I)の説明と同じ意味である。]

で示されるホスホネート誘導体と、一般式(III)



[式中、Y および R' は、上述の一般式(I)の説明と同じ意味である。]

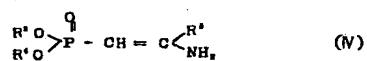
で示される化合物を反応させることを特徴とする上述の一般式(I)



で示されるジヒドロピリジン-5-ホスホネ

-ト誘導体の製造法。

(3) 一般式 (IV)



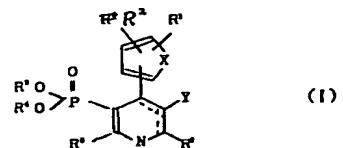
[式中、R', R' および R' は、上述の一般式(I)の説明と同じ意味である。]

で示される化合物と一般式(V)



[式中、X, Y, R', R' および R' は、上述の一般式(I)の説明と同じ意味である。]

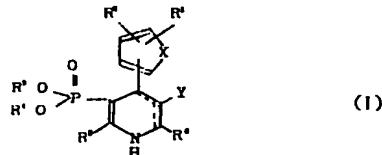
で示される化合物を反応させることを特徴とする、上述の一般式(I)



で示されるジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

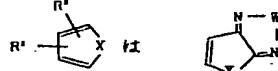
本発明は、一般式(I)



〔式中、R¹とR²は、お互いに同一または相異なり、それぞれ水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、 NO_2 基、塩素原子、臭素原子、 ClO_2 基、 BrO_2 基等のハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、R³「R⁴」は炭素数1ないし6の、芳香族基によって置換されていてもよい飽和または不飽和の直鎖のまたは分枝した脂肪族基を意味する。〕、アミノ基、R⁵NH-、R⁵(R⁶)NH-、「R⁶」は、上述のR⁵と同意味であり、R⁵と同一または相異なる。」、HO(O)NH-、R⁷O(O)NH-、R⁷C(O)-、R⁷C(O)O-、R⁷O-、R⁷S(O)n-

「nは、0、1または2を意味する。」またはR⁷OO(O)-を意味する。

またR¹とR²は、お互いに○-位置に置換され、かつ一緒にあって、-(CH₂)p-「pは、3または4の整数を意味する。」、-O-(CH₂)q-O-「qは、1または2の整数を意味する。」-(CH₂)rN(R⁸)-「rは、2または3の整数を意味する。またR⁸は、水素原子または上述のR⁵を意味する。」、-CH₂-N(R⁸)-(CH₂)-、-、-N(R⁸)-(CH₂)q-N(R⁸)-「R⁸は、上述のR⁵と同意味であり、R⁸と同一または相異なる。」または-CH₂-NH-NH-CH₂-を意味し、R¹とR²とによって置換された環と融合して縮合環を形成してもよい。また、この縮合環のR¹とR²部分は、不飽和化されていてもよい。または



「Wは-O-または-S-を意味する」
を意味する。

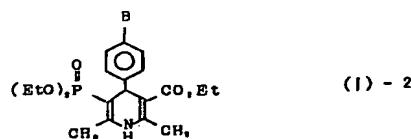
R⁵はR⁶と同一または相異なる。それでは上述のR⁵、炭素数7ないし16の飽和または不飽和の直鎖のまたは分枝した脂肪族基、A-Z-Aルキレン「Aは、飽和または不飽和の直鎖のまたは分枝した炭素数1ないし6の脂肪族基、芳香族基またはアラルキル基を意味しアルキレン部分は、-O-、-S-、または-N(R⁸)-「R⁸は、水素、R⁵または芳香族基を意味する。」で中断されていてもよい。またZは、-O-、-S-または-N(R⁸)-を意味する。」または、R⁵とR⁶は一緒にあって、R⁵によって任意に置換された1,2-エチレン基、1,3-ブロビレン基または1,4-ブチレン基を意味する。

R⁷とR⁸は、お互いに同一または相異なる。それではR⁷、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいステリル基を意味する。

Xは、-NH=NH-、-CH=N-、-O-または-S-を意味する。

Yは、-C(O)R⁹「R⁹は、R⁷、R⁷O-、R⁷S-、A-N(R¹⁰)-「R¹⁰は水素原子、上述のR⁵または置換されていてもよい芳香族基を意味する。」またはA-Z-Aルキレン-O-を意味する。」、または(R¹¹O)(R¹²O)P(O)-「R¹¹、R¹²は上述のR⁵、R⁶と同意味であり、R¹¹、R¹²とR⁷とR⁸とお互いに同一または異なる。」

で示される化合物から、下記構造式(I)-2にて示される化合物を除いた



〔式中、Bは水素原子またはメトキシ基を意味する。〕

化合物群および塩基性の NO_2 基を有する場合の一般式(I)で示される化合物の医薬的に許容されうる塩に関する発明である。

なお、一般式(I)で示される化合物には、光学異性体やジアステロマー等が存在する場合があるが、本発明は、これらおよびこれらのうちの塩基性の R^1 原子を有する場合の化合物の医薬的に許容されうる塩も包含する。

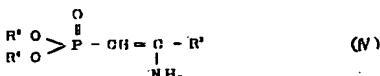
また、一般式(I)の式中、 Y が $(\text{R}'^1\text{O})(\text{R}'^2\text{O})\text{P(O)}$ の場合は、1,4-ジヒドロビリジン誘導体と1,2-ジヒドロビリジン誘導体のいずれも本発明に含まれ、 Y が $(\text{R}'^1\text{O})(\text{R}'^2\text{O})\text{P(O)}$ 以外の場合は、1,4-ジヒドロビリジン誘導体のみが本発明に含まれる。

また、本発明は一般式(I)で示される化合物またはその塩の製造法に関するものである。

一般式(I)

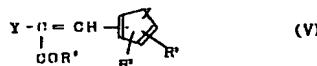


[式中、 X および R'^1 、 R'^2 、 R'^3 および R'^4 は上述の一式(I)の説明と同じ意味である。]



[式中、 R'^1 、 R'^2 および R'^3 は上述の一式(I)の説明と同じ意味である。]

示されるホスホネート誘導体と一般式(V)



[式中、 X 、 Y 、 R'^1 、 R'^2 および R'^3 は上述の一式(I)の説明と同じ意味である。]

示される化合物を不活性溶媒中で反応させても得ることができる。原料化合物(IV)、(V)は、すでに既知であるか、又は未知であっても既存の技術を応用することによって β -ケトホスホネート誘導体とアンモニアの反応から得ることができる。

不活性溶媒とは、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソブロバンノールなどのアルコール系溶媒、1,2-ジメトキシエタン、THF

で示されるホスホネート誘導体と一般式(IV)



[式中、 Y および R'^1 は上述の一式(I)の説明と同じ意味である。]

示される化合物を不活性溶媒中で反応させると一般式(I)で表わされるジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体を得ることができる。原料化合物(IV)は既知の技術を応用することによって β -ケトホスホネート誘導体とアルデヒドとの反応から得ることができ、原料化合物(V)は対応するカルボニル化合物とアンモニアを混合することで反応系内で生成させてもよく、必ずしも単離する必要はない。

また、一般式(I)で表わされるジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体は、一般式(V)

などのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル系溶媒、DAM、DMF、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、DMBOやスルホランなどのスルホキシド系溶媒、酢酸エチルやブチロラクトンなどのエステル系溶媒の他にビリジンなども利用することが可能である。

反応は、室温～200℃の間、好ましくは60～140℃の間で、1時間～100時間、好ましくは5時間～20時間加熱することによって行なわれる。

1,4-ジヒドロビリジン類は、カルシウム拮抗作用により、平滑筋および心筋の収縮を抑制させるので、冠疾患、脳疾患、高血圧症および不整脈の治療に使用できることが知られている（A. Fleckenstein, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 17, 149～166 (1977) 参照）。しかし、既存薬または開発中の1,4-ジヒドロビリジン類は5位がカルボン酸エステル基に

よって選択されたものが大部分である。また、これらのも 1,4-ジヒドロビリジン類には、いろいろの副作用（たとえば心悸・昇圧、体液貯留等）があり、また、効力の持続時間も比較的短い。

本発明者らは、ジヒドロビリジン類について検討した。その結果、意外にも本発明化合物のジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体がカルシウム拮抗作用により心筋の収縮を抑制させるだけでなく、既存のジヒドロビリジン類の上述の諸副作用を伴わないことを発見した。

本発明化合物の長所を下記した。

- 1) カルシウム拮抗作用により、平滑筋および心筋の収縮を抑制させてるので、冠疾患、脳疾患および高血圧症の治療に使用する。
- 2) 毒性が低い。
- 3) 利尿作用があるので、体液が貯留しにくく活性発現が容易である。
- 4) 従来薬よりも効力の持続時間が長い。

ヒドララジン (Hydralazine) のどとき血管拡張剤は、投与初期においては明確な降圧作用

を示すが、次第に増加する体液の貯留のため、その効果は減弱するので、単独で降圧剤として用いられることは少なく、利尿剤などと併用されることが多い。しかし、本発明化合物は本来の血管拡張作用と共に強い利尿作用を併せもつており（参考例3を参照）、この血管拡張剤の大きな欠点をみごとに解決している。

また、本発明化合物は、既存の 1,4-ジヒドロビリジン系薬剤であるニフェジピン (Nifedipine) やニカルジピン (Nicardipine) に比較して強い経口活性を有し（参考例 4 を参照）毒性も低下している（参考例 2 を参照）等、数々の特長を備えており、医薬品の活性成分としての利用価値が極めて高い。

ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体については、数件の文献に記載があるが、それらは本発明の構成を予測させるものではない。即ち、エー・アイ・ラズモフ (A. I. Razumov) らは、ジヒドロビリジン-4-アルキル-5-ホスホネート誘導体を合成し「ズルナル オー-

ブシティイ キミー (Kh. Obobch. Khim.) 47, 1190~1191 (1977) および ibid. 51, 547~552 (1981)]、また、ファンケイ・イスライブ (Van K. Isselb) らは、ジヒドロビリジン-4-アリル-5-ホスホネート誘導体 [さらに具体的には、ジエチル-2,6-ジメチル-4-フェニル-3-エトキシカルボニル-1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネートおよびジエチル-2,6-ジメチル-4-(4-メトキシフェニル)-3-エトキシカルボニル-1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネートの 2 種類のみの 1,2-ジヒドロビリジン-4-アリル-5-ホスホネートである。] を合成 [ジャーナル ヒュール ブラクティッシュ ヒュミー (J. Prakt. Chem.) 318巻, 207~220 (1976)] しているが、いずれの文献にも薬理活性を予測させる記載はない。また、日本特許公報公報：特開昭58-26872号には、1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体の記載があるが、この特許出願の明

細書には、1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体を具体的に合成した実施例の記載または具体的に試験した生理活性試験例の記載がない。本発明化合物は、上述のようにカルシウム拮抗作用により、平滑筋および心筋の収縮を抑制させてるので、ほ乳動物の冠疾患、脳疾患、高血圧症の治療に有用である。

本発明化合物を、上記治療の目的に使用する場合、この種のジヒドロビリジン類と、薬学的に、または獣医学的に許容可能の希臘剤または担体とからなる薬学的または獣医学的組成物に形成される。

これらの組成物は経口投与に適した形たとえば錠剤またはカプセル剤、経皮投与に適した形たとえば軟膏または混布剤、吸入剤に適した形たとえばスプレーに適したエアロゾルまたは溶液、非経口投与に適した形たとえば注射剤として使用するのに適した無菌の水溶液剤、または肛門または眼、直腸等内に使用するのに適した塗剤の形で使用することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1～9.5%、好ましくは約0.5～9.5%を含有する。

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的にまたは獣医学的に活性な化合物を含ませることができる。

また、これらの組成物は本発明化合物の療效を含ませることができる。

本発明化合物を含有する標物の1日当りの投与量は、投与する状況の種類と程度および個人差（年令、性別、感受性等）によって異なる。静脈内投与による1日当りの投薬量は、体重1kg当たり活性成分0.001～1.0mg、好ましくは0.005～1mgである。経口投与および経皮投与による1日当りの投薬量は同様に、体重1kg当たり活性成分0.001～1.00mgである。また、肺、直腸等内腔形状の形で投与する場合の1日当りの投薬量は、体重1kg当たり活性成分0.001～2.00mg、好ましくは0.005～

1.00mgである。吸入剤の活性成分の含有量は0.1～1.0%好ましくは0.1～2%である。

これら1日当りの投薬量を必要に応じて、1日当り2回以上に分けて投与することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、常法で製造することができ、かつ常用の賦形剤を配合することができる。

参考例1 モルモット摘出左心房筋におけるカルシウム拮抗作用

雄性モルモットを撲殺後、摘出左心房標本を作製してマグネス槽の栄養液中³⁷℃で温浴し、その収縮反応を等尺性トランスジューサーを介して記録した。電気刺激により駆動した摘出左心房筋に塩化カルシウム浴液を累積的に添加し、用量-収縮曲線を求めて対照群とした。別に同様の方法で被検化合物存在下にカルシウムイオンによる用量-収縮曲線を求めて処置群とした。対照群と処置群の反応の違いから被検化合物のカルシウム拮抗作用を表わすpA₂値を算出した。表1に被検化合物及び公知のカルシウム拮抗薬

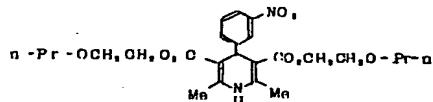
のpA₂値を示した。

表1 カルシウム収縮に対する拮抗作用の強さ

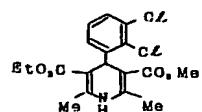
被検化合物(実施例番号)	pA ₂
1	3.8
2	3.8
3	3.2
4	3.5
5	3.2
6	2.9
7	3.4
13	2.8
14の塩酸塩	3.8
15の塩酸塩	3.6
16の塩酸塩	3.7
26の塩酸塩	3.2
30	3.3
32	3.4
対照化合物(注)	
ニルジピン	3.7
フェロジピン	3.9
SKP-24260	4.4
ニカルジピン	4.6

(注)対照化合物の化学構造式

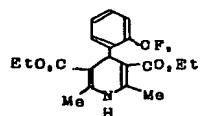
ニルジピン：



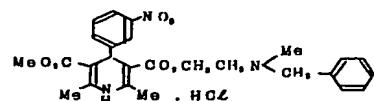
フェロジピン：



SKP-24260：



ニカルジピン：



参考例2 急性毒性試験

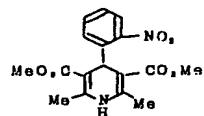
一群5匹のddYマウス(♂4週令)を用い腹腔内投与による7日後の致死率からリットフィールド・ウイルコクソン法によってLD₅₀を算出した。結果を表2に示した。

表2

被検化合物(実施例番号)	LD ₅₀ (mg/kg)
1	220
53	>1600
対照化合物(注)	
ニフェジピン	220
ニカルジピン	140

(注) 対照化合物の化学構造式

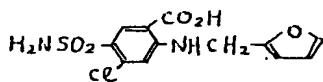
ニフェジピン:



ニカルジピン: 表1の注を参照。

(注) 対照化合物の化学構造式

フロセミド:



参考例4 経口投与による降圧作用

自然発生高血圧ラット(BSR)に対し、化合物を経口投与し、血圧は尾動脈から非観血的に測定した。結果を表4に示した。

表4

被検化合物(実施例番号)	MED ^a (mg/kg)
31	5.0
1	2.5
14 の塩酸塩	1.0
16 の塩酸塩	5
17 の塩酸塩	5
18 の塩酸塩	4.0
20 の塩酸塩	2.5
22 の塩酸塩	2.5
対照化合物(注)	
ニカルジピン	2.5

参考例3 利尿作用

(測定法)

SD系ラットを16時間絶食後、被検化合物を経口投与したのち水負荷(25ml/kg)し、直ちに代謝ケージに入れた。投与後4時間までの自然排尿を集めて計量し、Na⁺は炎光光度計により測定した。結果を表3に示した。

表3

被検化合物(実施例番号)	MED ^a (mg/kg)
30	2.0
29	5
31	5
1	5
38	2.0
28	1.0
対照化合物(注)	
フロセミド	1.0

a) Na⁺排泄量がコントロールに対し2倍量以上になる時の用量

(注) a) 対照化合物の化学構造式: 表1の注を参照。

b) 血圧を4時間以上にわたって10%以上降下させるのに必要な化合物の量

以下に本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに制限されるものではない。

実施例1

ジェチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成

ジェチル α -アセチル-2-クロロスチリルホスホネート2.2gと2-アミノクロトン酸メチル1.1gをベンゼン2.0mlに溶解させて還流した。反応が進行するに従って生成する水は共沸脱水法によって除去した。3.8時間還流したのち溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル:エタノール(V/V)=9:1)によって分割

表記化合物を単離したのち酢酸エチル-石油エーテルより再結すると無色結晶が得られた。

収量 1.58g (収率 55%)

mp 133~144°C

M.S.% (強度比) 413 (5, M⁺) 375 (25)

302 (100)

NMR (CDCl₃) : δ 0.92 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.28 (6H, s), 3.60 (3H, s), 3.95 (4H, m), 5.15 (1H, d), 6.55 (1H, broad s), 6.8~7.6 (4H, m)

実施例2

ジエチル 3-エトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチルの代りに2-アミノクロトン酸エチルを用いて同様の操作をして表記化合物を得た。

収率 42%, 無色針状晶

mp 127~128°C

M.S.% (強度比) 288 (14) 316 (70) 317

4.25~5.09 (5H, m), 2.30 (6H, s), 2.02 (6H, s), 1.42~0.84 (6H, m)

実施例4

ジエチル 3-イソブチロキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチルの代りに2-アミノクロトン酸イソブチルを用いて同様の操作をして、表記化合物が得られた。

収率 22%, 淡黄色結晶

mp 92.5~94.5°C

M.S.% (強度比) 288 (6) 344 (96) 345 (16) 418 (100) 419 (26)

NMR (CDCl₃) : δ 7.50~6.86 (4H, m), 6.65, 6.54 (1H, broad s), 5.12 (1H, d, J=10Hz), 4.27~3.56 (6H, m), 2.25 (6H, s), 1.96 (6H, s)

実施例5

ジエチル 3-ベンジルオキシカルボニル-1,4-

(13) 354 (16) 390 (100) 427 (4, M⁺)

NMR (CDCl₃) : δ 7.46~6.88 (4H, m), 6.16, 6.10 (1H, broad s), 5.16 (1H, d, J=10Hz), 4.20~3.13 (6H, m), 2.50 (6H, s), 1.57~0.82 (6H, m)

実施例3

ジエチル 3-イソブロボキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチルの代りに2-アミノクロトン酸イソブチルを用いて同様の操作をして、表記化合物が得られた。

収率 37%, 無色結晶

mp 138~139°C

M.S.% (強度比) 288 (32) 330 (100) 331 (17) 398 (11) 406 (11)

NMR (CDCl₃) : δ 7.83~6.88 (4H, m), 5.21, 5.10 (1H, broad s), 4.78~5.30 (1H, m),

-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチルの代りに2-アミノクロトン酸ベンジルを用いて同様の操作をして、表記化合物が得られた。

収率 34%, 淡黄色結晶

mp 147~150.5°C

M.S.% (強度比) 91 (35) 352 (10) 378 (100) 379 (18) 452 (42) 489 (5)

NMR (CDCl₃) : δ 7.50~6.83 (10H, m), 6.76~6.52 (1H, broad s), 5.16 (1H, d, J=10Hz), 5.04 (2H, s), 4.36~3.65 (4H, q, J=5Hz), 2.23 (6H, s), 1.22 (3H, t, J=5Hz), 0.86 (3H, t, J=5Hz)

実施例6

ジエチル 3-(2-メトキシエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチ

ルの代りに2-アミノクロトン酸2-メトキシエチルを用いて同様の操作をして表記化合物が得られた。

実施例7 収率 32%、油状物

M.S.% (強度比)	144(5) 256(6) 320
	(11) 346(100) 347(18) 422
	(10) 457(5)
NMR(CDCl ₃) :	δ7.64~6.85(4H, m), 5.20 (1H, d, J=6Hz), 4.34~3.26(9H, m), 2.30(6H, s), 1.53(3H, t, J=5Hz), 0.94(3H, t, J=5Hz)

実施例8 収率 35%、黄色油状物

ジエチル 3-(2-エトキシエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチルの代りに2-アミノクロトン酸2-エトキシエチルを用いて同様の操作をして、表記化合物が得られた。

実施例9 収率 23%、油状物

M.S.% (強度比) 360(100) 361(19) 434
(18) 456(18) 471(14)

NMR(CDCl₃) : δ7.70~6.84(4H, m), 5.20(1H, d, J=8Hz), 4.40~3.06(10H, m), 2.30(6H, s), 1.57~0.83(9H, m)

実施例10 収率 35%、黄色油状物

ジエチル 3-(2-イソプロポキシエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチルの代りに2-アミノクロトン酸2-イソプロポキシエチルを用いて同様の操作をして表記化合物が得られた。

実施例11 収率 35%、黄色油状物

M.S.% (強度比) 374(100) 375(18) 450
(10) 485(7)

NMR(CDCl₃) : δ7.55~6.70(4H, m), 5.34~5.01(1H, m), 4.29~3.04(9H, m), 2.28

(6H, s), 1.50~0.57(12H, m)

実施例12 収率 32%、黄色油状物

ジエチル 3-(2-イソブロキシエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチルの代りに2-アミノクロトン酸2-イソブロキシエチルを用いて同様の操作をして表記化合物が得られた。

実施例13 収率 23%、黄色油状物

M.S.% (強度比) 57(50) 288(12) 317
(15) 389(100) 390(18) 463
(69) 500(5, M⁺-1)

NMR(CDCl₃) : δ7.67~6.72(4H, m), 5.14(1H, d, J=7Hz), 4.27~3.04(10H, m), 1.50~0.78(13H, m)

実施例14 収率 32%、黄色油状物

ジエチル 3-(2-ベンジルオキシエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-

4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチルの代りに2-アミノクロトン酸2-ベンジルオキシエチルを用いて同様の操作をして表記化合物が得られた。

実施例15 収率 32%、黄色油状物

M.S.% (強度比) 91(30) 398(13) 422
(100) 423(25) 496(30) 498
(11) 533(5, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ7.80~6.89(10H, m), 5.20(1H, d, J=8Hz), 4.46(2H, s), 4.54~3.46(8H, m), 2.31(6H, s), 1.12~0.82(6H, m)

実施例16 収率 32%、黄色油状物

ジエチル 3-(2-(2-エトキシエトキシカルボニル)-エトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

実施例1において2-アミノクロトン酸メチ

ルの代りに2-アミノクロトン酸2-(2-エトキシエトキシ)エチルを用いて同様の操作をして表記化合物が得られた。

収率 41%、黄色油状物

MS. % (強度比) $\frac{406}{405}$ (20) 481(3) 516
(2, M⁺)

NMR (CDCl₃) : δ 7.61~6.94 (4H, m), 6.62~
6.48 (1H, broad s), 5.24 (1H, d, J=10Hz),
4.46~3.45 (14H, m), 2.36 (6H, s), 1.62~0.80 (9H, m)

実施例 1-2

1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-5-ジホスホネート及びテトラエチル 1,2-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-2,5-ジホスホネートの合成
ジエチル α-アセチル-ステリルホスホネット 2.82g とジエチル 2-アミノプロペニルホスホネート 2.9g をトルエン 20mL に溶解し 6 時間還流しながら共沸により生成していく水分を除去した。減圧下溶媒を留去したのち、

リジン-5-ジホスホネート及びテトラエチル 1,2-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ビリジン-5-ジホスホネートの合成

実施例 1-2において、ジエチル α-アセチル-ステリルホスホネットの代りにジエチル α-アセチル-(3-トリフルオロメチルステリル)-ホスホネートを用いて同様の操作をして表記化合物が得られた。

1,4-ジヒドロ体：

収率 60%、黄色油状物

RT 0.4 (シリカゲル薄層、展開液 酢酸エチル:
エタノール=5:1)
MS. % (強度比) 580(100) 581(18) 588
(37) 496(11) 525(26)

NMR (CDCl₃) : δ 7.60~7.18 (4H, m), 5.57 (1H, broad s), 4.45 (1H, t, J=11Hz), 4.24~3.20 (8H, m), 2.26 (6H, d, J=4Hz), 1.45~0.79 (12H, m)

1,2-ジヒドロ体：

^{bP.2} 50°Cまでの低沸物を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液酢酸エチル: エタノール=4:1)で分離すると、はじめ 1,2-ジヒドロ体が溶出 (RF 値 0.7) し、その後 1,4-ジヒドロ体が溶出 (RF 値 0.6) した。

1,4-ジヒドロ体：

収率 28%、黄色油状物

MS. % (強度比) 520(16) 380(100) 381
(18) 457(8)

NMR (CDCl₃) : δ 7.45~6.89 (5H, m), 4.30 (1H, t, J=10Hz), 4.22~3.17 (8H, m), 2.22 (6H, d, J=3Hz), 1.21 (6H, t, J=8Hz), 0.95 (6H, t, J=8Hz)

1,2-ジヒドロ体：

収率 14%、黄色油状物

MS. % (強度比) 319(100) 320(52) 457(6)

実施例 1-3

テトラエチル 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ビ

収率 18%、黄色油状物

RT 0.6 (シリカゲル薄層、展開液、酢酸エチル:
エタノール=5:1)

MS. % (強度比) 566(25) 380(52) 388(100) 496(54) 525(80)

実施例 1-4

ジエチル 5-(N-ベンジル-N-メチル-β-アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成

ジエチル α-アセチル-ステリルホスホネット 1.41g と 2-アミノクロトン酸-β-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル 1.24g をトルエン 30mL に溶解し、10 時間還流した。この間、生成する水は共沸脱水法によって除去した。減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して表記化合物を得た。

収率 54%、黄色油状物

MS. % (強度比) 134(88) 147(100) 148

特開昭60- 69089 (11)

(98) 288(96) 512(60)
 NMR(CDCl₃) : δ 7.40~7.05(10H, m), 6.38,
 6.34(1H, broad s), 4.68(1H, d, J=12
 Hz), 4.51~5.60(6H, m), 3.49(2H, s),
 2.64(2H, t, J=8Hz), 2.28(6H, s),
 2.19(3H, s), 1.43~0.88(6H, m)

上記化合物を EtOH に溶解し、50% HCl-EtOH を加えて減圧下溶解を留去すると塩酸塩が得られた。

対応するジエチル α-アセチル-置換スチリホスホネートを用いて、実施例 14 と同様の操作を行うことにより、実施例 15~24 の化合物が得られた。

実施例 15

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル-β-アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成
 収率 35%, 黄色油状物
 MH. % (強度比) 91(14) 166(58) 167

(100) 540(7) 557(2)
 NMR(CDCl₃) : δ 8.20~7.07(10H, m), 6.12(1H, broad s), 4.86(1H, d, J=8Hz),
 4.58~5.52(6H, m), 3.50(2H, s), 2.55(2H, t, J=8Hz), 2.44(3H, s), 2.39(3H, s), 2.20(3H, s), 1.56~0.92(6H, m)

実施例 16

β -ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル-β-アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(5-トリフルオロメチルフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成
 収率 41%, 黄色油状物
 MH. % (強度比) 154(75) 147(100) 148
 (40) 288(10) 580(8)

NMR(CDCl₃) : δ 7.62~7.13(10H, m), 6.55(1H, broad s), 4.77(1H, d, J=11Hz), 4.25~3.55(6H, m), 3.48(2H, s), 2.62(2H, t, J=7Hz), 2.50(3H, n), 2.25(3H, s), 1.55~0.80(6H, m)

実施例 17

148(55) 288(12) 546(14)
 NMR(CDCl₃) : δ 7.36~6.98(10H, m), 6.05(1H, broad s), 4.68(1H, d, J=12Hz), 4.27~3.55(6H, m), 3.49(2H, s), 2.63(2H, t, J=7Hz), 2.29(3H, s), 2.26(3H, s), 2.20(3H, s), 1.57~0.88(6H, m)

実施例 18

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル-β-アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-クロロフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成
 収率 58%, 淡褐色油状物
 MH. % (強度比) 41(34) 154(100) 148
 (92) 288(50) 435(38) 526(15)
 NMR(CDCl₃) : δ 7.55~6.89(10H, m), 5.92(1H, broad s), 4.86(1H, d, J=12Hz), 4.27~2.90(6H, m), 3.45(2H, s), 2.60(2H, t, J=7Hz), 2.30(6H, s), 2.16(3H, s), 1.57~0.80(6H, m)

実施例 2 0

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル-β-アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-メチルフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成
収率 53%、黄色油状物
IR, % (強度比) 154(72) 147(100) 148(80) 288(56) 578(40) 435(18)
(92) 526(20)

NMR(CDCl_3) : δ7.25(5H, s), 7.16~6.80(4H, m), 6.50(1H, broad s), 4.65(1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.31~3.14(6H, m), 3.49(2H, s), 2.63(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.27(6H, s), 2.19(3H, s), 1.20~0.88(6H, m)

実施例 2 1

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル-β-アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成
収率 50%、黄色油状物

(2H, s), 2.61(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.24(6H, s), 7.20(3H, s), 1.23(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.89(5H, t, $J=8\text{Hz}$)

実施例 2 3

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル-β-アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-フリル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成
収率 49%

IR, % (強度比) 154(86) 147(100) 148(81) 218(17) 502(25)
NMR(CDCl_3) : δ7.25(5H, s), 7.16(1H, broad s), 6.20(1H, broad s), 6.22~6.10(1H, m), 6.06~5.95(1H, m), 4.88(1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.22(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.09~3.56(4H, m), 3.51(2H, s), 2.69(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.50(5H, s), 2.21(6H, s), 1.22(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.11(3H, t, $J=7\text{Hz}$)

IR, % (強度比) 154(72) 147(100) 148(80) 288(56) 578(40) 435(18)
526(20)

NMR(CDCl_3) : δ7.46~6.84(10H, m), 6.12(1H, broad s), 4.63(1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.31~3.14(6H, m), 3.49(2H, s), 2.65(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.28(5H, s), 2.22(5H, s), 2.20(3H, s), 1.57~0.83(6H, m)

実施例 2 2

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル-β-アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-メトキシフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成
収率 54%、黄色油状物

IR, % (強度比) 154(68) 147(95) 148(100) 288(87) 595(70) 435(58) 542(25)

NMR(CDCl_3) : δ7.38~6.63(10H, m), 5.95(1H, broad s), 5.03(1H, d, $J=12\text{Hz}$) 4.25~3.07(6H, m), 3.71(3H, s), 3.49

実施例 2 4

ジエチル 3-(N-ベンジル-N-メチル-β-アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ビリジル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成
収率 40%

IR, % (強度比) 91(51) 148(100) 288(90) 567(58) 435(55) 513(8)

NMR(CDCl_3) : δ8.70~8.52(2H, m), 7.54~6.87(2H, m), 7.20(5H, s), 4.91(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 4.29~3.55(6H, m), 3.44(2H, s), 2.57(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.20(5H, s), 2.13(3H, s), 2.11(3H, s), 1.30~0.84(6H, m)

実施例 2 5

ジエチル 3-(N-ジメチル-β-アミノエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成

ジエチル α -アセチル-スチリルホスホスホネート 1.97 g (7 mmole) 及び 2 -アミノクロトン酸 β -(N,N -ジメチルアミノエチルエステル) 1.72 g (1.0 mmole) をベンゼン 2.0 ml に溶解させ 50 時間還流した。この間生成する水は共沸脱水法によって除去した。減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して表記化合物を得た。

収率 7.6% , 無色結晶, mp $138\sim140^\circ\text{C}$

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta 7.58\sim6.94$ ($5\text{H}, \text{m}$), 6.86 ($1\text{H}, \text{broad s}$), 4.67 ($1\text{H}, \text{d}, J=11\text{Hz}$), 4.11 ($2\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}$), $3.93\sim3.24$ ($4\text{H}, \text{m}$), 2.51 ($2\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}$), 2.22 ($12\text{H}, \text{s}$), 1.10 ($3\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}$), 0.99 ($3\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}$)

対応するジエチル α -アセチル-置換スチリルホスホネートを用いて実施例 25 と同様の操作を行うことにより実施例 26~27 の化合物が得られた。

(42) 3.59 (21) 3.98 (23) 4.70 (7)
 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta 7.54\sim7.07$ ($4\text{H}, \text{m}$), 6.25 ($1\text{H}, \text{broad s}$), 4.56 ($1\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz}$), $4.29\sim3.54$ ($6\text{H}, \text{m}$), 2.50 ($2\text{H}, \text{t}, J=4\text{Hz}$), 2.30 ($3\text{H}, \text{s}$), 2.21 ($9\text{H}, \text{s}$), $1.41\sim0.87$ ($6\text{H}, \text{s}$)

実施例 28

ジエチル 3 -メトキシカルボニル- $1,4$ -ジヒドロ- $2,6$ -ジメチル- 4 -フェニル-ビリジン- 5 -ホスホネートの合成

ジエチル α -アセチル-スチリルホスホネート 1.82 g (6.45 mmole) 及び 2 -アミノクロトン酸メチル 1.15 g (1.0 mmole) をエタノール 1.0 ml に溶解させ 5 時間 50°C に保った。減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって分離し目的とする分画を集めて濃縮し、エタノール $\xrightarrow{\text{Kサン}}$ から残渣を再結晶した。

収率 6.1% , 無色結晶, mp $145\sim148^\circ\text{C}$
 MS. \% (強度比) $242(14)$ $274(11)$ 502

実施例 26

ジエチル 3 -(N,N -ジメチル- β -アミノエトキシカルボニル)- $1,4$ -ジヒドロ- $2,6$ -ジメチル- 4 -(3 -トリフルオロメチルフェニル)-ビリジン- 5 -ホスホネートの合成
 収率 5.4%

MS. % (強度比) $71(100)$ $72(54)$ 288
 (22) $452(17)$ $504(16)$

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta 7.70\sim7.44$ ($4\text{H}, \text{m}$), 6.46 ($1\text{H}, \text{broad s}$), 4.76 ($1\text{H}, \text{d}, J=7\text{Hz}$), $4.54\sim3.44$ ($6\text{H}, \text{m}$), 2.52 ($2\text{H}, \text{t}, J=6\text{Hz}$), 2.33 ($3\text{H}, \text{s}$), 2.23 ($9\text{H}, \text{s}$), $1.45\sim0.85$ ($6\text{H}, \text{m}$)

実施例 27

ジエチル 3 -(N,N -ジメチルアミノエトキシカルボニル)- $1,4$ -ジヒドロ- $2,6$ -ジメチル- 4 -(3 -クロロフェニル)-ビリジン- 5 -ホスホネートの合成

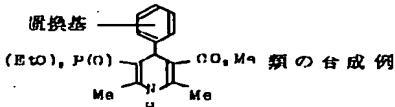
収率 5.6%

MS. % (強度比) $71(100)$ $72(97)$ 288

(100) 3.05 (15) 3.79 (9)

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta 7.40\sim7.05$ ($5\text{H}, \text{m}$), 5.91 ($1\text{H}, \text{broad s}$), 4.69 ($1\text{H}, \text{d}, J=11\text{Hz}$), $3.93\sim3.52$ ($4\text{H}, \text{m}$), 3.65 ($3\text{H}, \text{s}$), 2.51 ($6\text{H}, \text{s}$), 1.25 ($3\text{H}, \text{t}, J=8\text{Hz}$), 1.00 ($3\text{H}, \text{t}, J=8\text{Hz}$)

以下、下表に示す条件で実施例 28 と同様な操作を行うことによって目的とするジエチル 3 -メトキシカルボニル- $1,4$ -ジヒドロ- $2,6$ -ジメチル- 4 -置換フェニル-ビリジン- 5 -ホスホネートが得られた。



実施例 番号	置換基	反応条件			物性 (mp, °C)
		溶媒	温度 (°C)	時間 (hr)	
29	$\text{O}-\text{NO}_2$, EtOH	50	52		淡褐色針状品 (162~163.5)

特開昭60-69089(14)

(スペクトルデータ)

MS. $\frac{m}{z}$ (強度比) 254(65) 270(26) 302(32) 407(100) 424(11)

NMR(CDCl₃) : δ 7.78~7.12(4H, m), 6.86(1H, broad s), 5.48(1H, d, J=6Hz), 4.59~5.10(4H, m), 3.50(3H, s), 2.54(3H, d, J=2Hz), 2.22(3H, s), 1.51(3H, t, J=5Hz), 0.77(3H, t, J=5Hz)

5.0 m-NO₂, EtOH 遷流 16 黄色針状品
(168~169)

(スペクトルデータ)

MS. $\frac{m}{z}$ (強度比) 302(100) 407(58) 424(12)

NMR(CDCl₃) : δ 8.26~7.10(4H, m), 6.65(1H, broad s), 4.80(1H, d, J=7Hz), 4.21~3.47(4H, m), 3.61(3H, s), 2.30(6H, s), 1.52~0.84(6H, m)

5.1 o-OF₃, EtOH 遷流 20 無色針状品
(154~156)

5.5 m-O₂ ベンゼン 遷流 10 無色針状品
(165~166)

(スペクトルデータ)

MS. $\frac{m}{z}$ (強度比) 274(10) 276(9) 302(100)
303(16) 415(9)

NMR(CDCl₃) : δ 7.56~6.84(4H, m), 4.68(1H, d, J=12Hz), 4.20~3.41(4H, m), 3.62(3H, s), 2.28(3H, s), 1.49~0.86(6H, m)

3.4 o-F ベンゼン 遷流 41 黄色油状物

(スペクトルデータ)

MS. $\frac{m}{z}$ (強度比) 260(62) 302(100), 368(45) 597(52)

NMR(CDCl₃) : δ 7.45~6.72(4H, m), 6.05(1H, broad s), 4.98(1H, d, J=12Hz), 4.22~3.30(4H, m), 3.60(3H, s), 2.29(6H, s), 1.40~0.86(6H, m)

5.5 m-F ベンゼン 遷流 12 淡黄色結晶
(147~150)

(スペクトルデータ)

MS. $\frac{m}{z}$ (強度比) 274(11) 302(100) 310(31) 588(5) 447(5)

NMR(CDCl₃) : δ 7.68~7.57(4H, m), 6.50(1H, broad s), 5.41(1H, d, J=10Hz), 4.51~5.07(4H, m), 3.64(3H, s), 2.47(3H, d, J=4Hz), 2.41(3H, s), 1.40(3H, t, J=8Hz), 0.92(3H, t, J=8Hz)

5.2 m-OF₃ ベンゼン 遷流 7 淡黄色針状品
(165~168)

(スペクトルデータ)

MS. $\frac{m}{z}$ (強度比) 224(17) 302(100) 305(6) 418(10) 447(10)

NMR(CDCl₃) : δ 7.44~7.25(4H, m), 4.79(1H, broad s), 4.25~3.58(4H, m), 3.64(5H, s), 2.51(3H, s), 2.27(3H, d, J=4Hz), 1.25(3H, t, J=8Hz), 1.05(3H, t, J=8Hz)

(スペクトルデータ)

MS. $\frac{m}{z}$ (強度比) 260(14) 302(100) 303(15) 597(8)

NMR(CDCl₃) : δ 7.30~6.49(4H, m), 4.66(2H, d, J=10Hz), 3.97~3.22(4H, m), 3.58(5H, s), 2.24(6H, s), 1.57~0.85(6H, m)

3.6 2,5-ジクロロ ベンゼン 遷流 54 無色プリズム晶
(182~184.5)

(スペクトルデータ)

MS. $\frac{m}{z}$ (強度比) 302(100) 354(9) 410(85) 412(34)

NMR(CDCl₃) : δ 7.50~7.00(3H, m), 6.11(1H, broad s), 5.26(1H, d, J=8Hz), 4.17~5.56(4H, m), 3.53(3H, s), 2.53(6H, s), 1.35(5H, t, J=7Hz), 0.98(3H, t, J=7Hz)

5.7 3,4-ジクロロ ベンゼン 遷流 56 淡黄色結晶
(159~160)

特開昭60- 63089(15)

(スペクトルデータ)

MS, % (強度比) 274(11) 302(100) 303
(18) 310(12) 418(8) 447(8)
NMR(CDCl₃) : δ 7.57~6.14(4H, m), 6.15(1H,
broad s), 4.68(1H, d, J=12Hz), 4.09~
5.45(4H, m), 3.63(3H, s), 2.31(3H, s),
2.26(3H, d, J=5Hz), 1.24(3H, t, J=
8Hz), 1.08(3H, t, J=8Hz)

実施例 3-8

ジエチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(o-メトキシフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成
o-メトキシベンズアルデヒド 24.9 (2.0 mmole), ジエチル アセトニルホスホネート 5.88g (2.0 mmole) 及びビペリジン 0.1 mL をベンゼン 5.0 mL に溶解して 1.5 時間還流したのち 2-アミノクロトン酸メチル 2.53g 2.2 mmole を加えて更に 3.4 時間還流した。この間生成する水は共沸脱水法によって除去した。

減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって目的物を含む分画を集めてこれを濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶して表記化合物を得た。

収率 4.0%, 無色針状品, mp 178°C

MS, % (強度比) 272(25) 302(100) 380
(16) 4.09(12)

NMR(CDCl₃) : δ 7.45~6.56(4H, m), 5.12(1H, d, J=7Hz), 4.26~3.40(4H, m), 3.84(3H, s), 3.66(3H, s), 2.30(6H, s), 1.54(3H, t, J=5Hz) 1.00(3H, t, J=5Hz)

実施例 3-9

ジエチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2-メチル-4,6-ジフェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成

ジエチル α-ベンゾイル-ステリルホスホネート 0.62g (1.8 mmole) と 2-アミノクロトン酸メチル 0.21g (1.8 mmole) をエタノール 1.0 mL に溶解し、4.4 時間還流した。

溶媒を減圧下で留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって目的物を含む分画を集めて濃縮し、残渣を K₂CO₃ - 石油エーテルから再結晶して表記化合物を得た。

収率 1.8%, 無色針状品, mp 202°C
MS, % (強度比) 304(42) 364(100) 365
(21) 4.12(17) 4.41(20)
NMR(CDCl₃) : δ 7.58~7.00(10H, m), 6.14(1H, broad s), 4.94(1H, d, J=7Hz), 3.90~3.03(4H, m), 3.61(3H, s), 2.30(6H, s), 1.17~0.68(6H, m)

実施例 4-0

ジエチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2-メチル-4-フェニル-6-ステリル-ビリジン-5-ホスホネートの合成
ジエチル α-ベンゾナモイル-ステリルホスホネート 1.21g を 2-アミノクロトン酸メチル 0.5g をエタノール 1.0 mL に溶解させ 1.4 時間還流した。溶媒を減圧下で留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって目的物を

含む分画を集めて濃縮し、残渣を K₂CO₃ - 石油エーテルから再結晶して表記化合物を得た。

収率 2.8%, 黄色針状品, mp 186~187°C
MS, % (強度比) 228(9) 252(8) 330(67)
390(100) 391(24) 467(51)
NMR(CDCl₃) : δ 7.95(1H, d, J=9Hz), 7.60~7.03(5H, m), 6.91(1H, d, J=8Hz), 6.80(1H, broad s), 4.85(1H, d, J=12Hz), 4.11~3.30(4H, m), 3.66(3H, s), 2.42(3H, s), 1.22(3H, t, J=8Hz), 1.00(3H, t, J=8Hz)

実施例 4-1

ジエチル 3-エトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルボロメチルフェニル)-ビリジン-5-ホスホネートの合成

ジエチル α-アセチル-ステリルホスホネート 2.5g, 2-アミノクロトン酸エチル 1.5g をベンゼン 2.0 mL に溶解し 9 時間還流した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロ

マトグラフィーによって目的物を含む分画を集めて濃縮し、残査を酢酸エチルへキサンより再結して表記化合物を得た。

収率 7.9%、無色ブリズム品。mp 144~145°C
MH.[%] (強度比) 516(100) 517(16) 524
(10) 432(11) 461(9)
NMR(CDCl₃) : δ 7.65~7.28(4H, m), 6.80(1H, broad s), 4.77(1H, d, J=10Hz), 4.30~3.41(6H, m), 2.29(6H, s), 1.41~0.83(9H, m)

実施例 4-2

ジメチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成
ジメチル α-アセチル-ステリルホスホネート 1g, 2-アミノクロトン酸メチル 0.46g をトルエン 10mL に溶解し、8時間還流した。減圧下で溶媒を留去し、残査をシリカゲルクロマトグラフィーによって目的物を含む分画を集めて濃縮し、残査を酢酸エチルへキサン混合溶媒から再結して表記化合物を得た。

MH.[%] (強度比) 407(21) 364(50) 350
(100) 246(70)
NMR(CDCl₃) : δ 7.5~7.0(5H, m), 5.7(1H, broad s), 4.5(1H, d, J=10Hz), 4.8~5.9(2H, m), 3.8(5H, s), 2.22(5H, s), 2.2(5H, d, J=2Hz), 0.9~1.5(6H, m)

実施例 4-4

0-メチル-β-エチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成
0-メチル-β-エチル α-アセチル-ステリルホスホネート 0.35g, 2-アミノクロトン酸メチル 0.25g をトルエン 5mL に溶解し 18 時間還流した。減圧下で溶媒を留去し 残査をシリカゲルクロマトグラフィーによって目的物を含む分画を集めて濃縮し、残査を酢酸エチルへキサン混合溶媒から再結して表記化合物を得た。

収率 6.1%、無色ブリズム品。mp 154~157°C
MH.[%] (強度比) 365(10) 288(100) 24.2

記化合物を得た。

収率 5.2%、無色針状品。mp 198~199°C
MH.[%] (強度比) 549(24) 274(100)
NMR(CDCl₃) : δ 7.5~7(5H, m), 6.6(1H, broad s), 4.62(1H, d, J=10Hz), 3.61(3H, s), 3.50(3H, d, J=12Hz), 3.21(3H, d, J=1.2Hz), 2.5(3H, s), 2.25(3H, d, J=2Hz)

実施例 4-5

ジイソプロピル 5-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成

ジイソプロピル α-アセチル-ステリルホスホネート 1g, 2-アミノクロトン酸メチル 0.4g をトルエン 10mL に溶解し 60 時間還流した。減圧下で溶媒を留去し 残査をシリカゲルクロマトグラフィーによって目的物を含む分画を集めて濃縮し、残査を酢酸エチルへキサン混合溶媒から再結して表記化合物を得た。

収率 6.9%、無色針状品。mp 178°C

(15)

NMR(CDCl₃) : δ 7.7~7.5(5H, m), 6.2(1H, broad s), 4.63(1H, d, J=10Hz), 4.1~3.5(2H, m), 3.6(3H, s), 3.48(3/2H, d, J=10Hz), 3.2(3/2H, d, J=10Hz), 2.5(3H, s), 2.27(3H, d, J=2Hz), 1.24(5/2H, t; J=8Hz), 1.0(3/2H, t; J=8Hz)

実施例 4-5

0-ヘキシル-β-メチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ビリジン-5-ホスホネートの合成

0-ヘキシル-β-メチル α-アセチル-ステリルホスホネート 0.66g, 2-アミノクロトン酸メチル 0.26g をトルエン 5mL に溶解し 15 時間還流した。減圧下で溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、目的物を含む分画を集めて濃縮して表記化合物を得た。

収率 5.9%、黄色油状物

MS.¹³C (強度比) 421(10) 544(100) 260
(24)

NMR(¹H-D₄T₁) : δ 7.6~7.0(5H, m), 6.95(1H, d, J=4Hz), 4.67(1H, d, J=10Hz), 4.0~3.4(2H, m), 3.6(3H, d, J=0.7Hz), 3.48(5/2H, d, J=10Hz), 3.24(3/2H, d, J=2Hz), 1.7~0.5(11H, m)
2.3(3H, s), 2.24(3H, d, J=2Hz);

特許出願人 日産化学工業株式会社

手続補正書

昭和59年 6月 13日

特許庁長官 若杉和夫 殿

1. 事件の表示

昭和58年特許願第177710号

2. 発明の名称

ジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体およびその製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 101 東京都千代田区神田錦町5丁目7番地1

名称 (398) 日産化学工業株式会社

代表者 草野操

(連絡先電話番号 0474-65-1111)



4. 補正命令の日付

自発補正

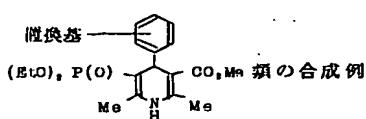
5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

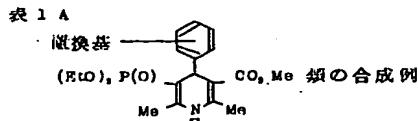
(1) 明細書の第50頁の第7行の「...」を
表1A...に変更する。

(2) 明細書第50頁の第12行から表の上部までの



を

「



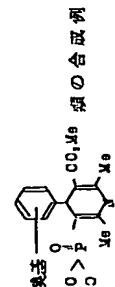
に変更する。

(3) 明細書の第63頁の発明の詳細な説明の文末の次の行(特許出願人の上部)に下記文章を挿入する。

実施例4.6~8.3

実施例4.5のO-ヘキシル-O'-メチルα-アセチル-ステリルホスホネートの換りに表2A-1のR¹, R²によって示される各種のO-R'-O'-R¹α-アセチル-ステリルホスホネート[(R'¹O)(R'²O)P(O)(C₂H₅)CH₂] = CH—

を使用し、還流時間を表2A-1に示したようにした。他の原料、原料のモル比、反応のモルスケール、反応溶媒、後処理法等を実施例4.5の方法に準じて、O-R'-O'-R¹ 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-置換または無置換フェニル-ピリジン-5-ホスホネートを合成した。
合成の結果を表2A-1に示した合成取得物のスペクトルを表2A-2に示した。

表2A-1

 実施例
 号

実施例 号	R ¹	R ²	還元剤	還元剤の吸収 (cm ⁻¹)	性状	融点 (℃)	実施例別 表記	
							再結晶溶媒	実施例別溶媒
46	Me	Me	O-NO ₂	4.5	1.1 黄色針状品	192-193	EtOH-Et ₂ O	4.6
47	-	-	Et-CP ₂	5	1.5 黄色油状物	220-221	-	4.7
48	-	-	O-CP ₂	4.8	2.1 黄色油状物	-	-	4.9
49	-	-	O-CP ₂	5	2.4 黄色针状品	181-183	-	4.9
50	-	-	O-Cl	20	5.5 黄色油状物	221-222	EtOH-AcOH	5.0
51	-	-	Et-Cl	12	4.5 黄色油状品	236-237	EtOH-石油	5.1
52	-	-	O-MeO	2.6	1.1 黄色针状品	200-201	EtOH-Et ₂ O	5.2
53	-	-	O-MeO	20	1.0 黄色针状品	200-202	-	5.3
54	Et	-	O-NO ₂	10.5	2.5 黄色结晶	150-152	AcOEt-ヘキサ	5.4
55	-	-	m-NO ₂	3	6.1 黄色针状品	170-173	トルエン	5.5
56	-	-	O-Cl	1.8	5.0 沸騰油状物	170-171	AcOEt-ヘキサ	5.6
57	-	-	Et-Cl	6.5	8.6 黄色针状品	169-170	-	5.7
58	nBu	-	H	20	4.5 黄色油状物	-	-	5.8
59	-	-	Et-NO ₂	1.7	5.4 黄色针状品	147-149	AcOEt	5.9
60	-	-	Et-CP ₂	1.8	2.3 黄色油状物	115-118	AcOEt	6.0
61	-	-	Et-CP ₂	1.7	7.1 淡黄色针状品	-	AcOEt	6.1
62	-	-	O-Cl	1.7	6.5 黄色油状物	-	-	6.2
63	-	-	Et-Cl	9	7.0 黄色针状品	92-103	ヘキサ-Et ₂ O	6.3
64	n-Hex	-	O-NO ₂	6.0	3.4 黄色油状物	-	-	6.4
65	-	-	m-NO ₂	4.0	8.0 黄色针状品	135-136	CH ₃ CO ₂ Et-ヘキサ	6.5
66	-	-	O-CP ₂	7.0	5.2 黄色油状物	-	-	6.6
67	-	-	m-CP ₂	1.7	5.3 黄色针状品	84-85	-	6.7
68	-	-	O-Cl	4	5.3 黄色油状物	-	-	6.8
69	-	-	Et-Cl	13	5.0 黄色针状品	91-92	-	6.9
70	n-Oct	-	H	17	6.2 黄色油状物	-	-	7.0
71	-	-	O-NO ₂	5.5	7.4 固体	-	-	7.1
72	-	-	Et-NO ₂	5.5	5.6 淡黄色油状物	117-121	AcOEt-ヘキサ	7.2
73	-	-	Et-CP ₂	1.9	6.6 黄色油状品	90-93	-	7.3
74	-	-	O-Cl	2.4	5.1 黄色油状物	-	-	7.4
75	-	-	Et-Cl	2.4	7.4 固体	-	-	7.5
76	n-C ₆ H ₅ Z	-	O-Cl	1.0	6.4 淡黄色油状物	-	-	7.6
77	n-Am	Et	O-Cl	1.0	4.1 黄色半固体	-	-	7.7
78	n-Bu	Et	O-Cl	1.0	2.2 黄色油状物	-	-	7.8
79	1-Pr	1-Pr	m-NO ₂	4.4	2.1 黄色油状品	140-141	Et ₂ O-ヘキサ	7.9
80	-	-	O-CP ₂	6.0	3.5 淡黄色油状品	203-204	EtOH	8.0
81	-	-	Et-CP ₂	1.2	3.9 淡黄色油状品	187-188	AcOEt-ヘキサ	8.1
82	-	-	O-Cl	2.8	12 淡黄色油状品	171-172	-	8.2
83	-	-	Et-Cl	1.6	2.4 淡黄色油状品	172-173	-	8.3

表2A-2 表2A-1に示した化合物のスペクトル

(実施例46)

MS, % (強度比) 254(52) 270(53) 274.

(47) 332(43) 379(100) 396

(10, M⁺)NMR(CDOD₂) : δ 7.96~7.10(5H, m), 5.47(1H, d, J=9Hz), 4.03~2.80(9H, m), 2.50~2.26(6H, m)

(実施例47)

MS, % (強度比) 274(100) 379(13) 396
(5, M⁺)NMR(CDOD₂) : δ 8.31~7.25(4H, m), 4.79(1H, d, J=10Hz), 3.62(3H, s), 3.55(3H, d, J=12Hz), 3.45(3H, d, J=12Hz); 2.60~2.18(6H, m)

(実施例48)

MS, % (強度比) 274(100) 310(16) 419
(4, M⁺)NMR(CDOD₂) : δ 7.75~6.75(5H, m), 5.18(1H,

d, J=10Hz), 3.64(3H, d, J=12Hz), 3.55(3H, s), 3.00(3H, d, J=12Hz), 2.56~2.10(6H, m)

(実施例49)

MS, % (強度比) 274(100) 275(14) 419

(6, M⁺)NMR(CDOD₂) : δ 7.60~7.20(4H, m), 6.54~6.40(1H, broad s), 4.70(1H, d, J=7Hz), 3.60(5H, s), 3.50(3H, d, J=8Hz), 3.25(3H, d, J=8Hz), 2.52~2.21(6H, m)

(実施例50)

MS, % (強度比) 274(100) 350(12) 3.85

(5)

NMR(CDOD₂) : δ 7.6~6.8(4H, m), 6.25(1H, broad s), 5.1(1H, d, J=10Hz), 3.55(3H, s), 3.6(3H, d, J=11Hz), 2.4~2.2(6H, m)

(実施例51)

特開昭60- 69089 (19)

MS, % (強度比) 274(100) 275(14) 385
(6, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ7.50~6.96(4H, m), 6.55~
6.35(1H, broad s), 4.64(1H, d, J=7Hz),
3.61(3H, s), 3.52(3H, d, J=7Hz), 3.29(3H,
d, J=7Hz), 2.53~2.11(6H, m)

(実施例52)

MS, % (強度比) 272(15) 274(100) 365
(10) 381(15, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ7.50~6.32(5H, m), 4.99(1
H, d, J=10Hz), 3.77(3H, s), 3.57
(3H, s), 3.55(3H, d, J=11Hz), 3.12
(3H, d, J=11Hz), 2.22(6H, s)

(実施例53)

MS, % (強度比) 252(100) 253(16) 282
(56) 341(31, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ7.50~7.15(2H, m), 6.48~
6.04(2H, m), 4.94(1H, d, J=10Hz),

(5, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ7.6~6.6(4H, m), 6.1(1H, s),
5.1(1H, d, J=9Hz), 4.5~2.8(11H, m),
2.25(6H, s), 1.5~0.7(3H, m)

(実施例57)

MS, % (強度比) 260(18) 288(100) 399
(4, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ7.5~6.9(4H, m), 6.1(1H,
broad s), 4.6(1H, d, J=10Hz), 4.2~3.0
(11H, m), 2.5(3H, s), 2.25(3H, d, J=
2Hz), 1.4~0.9(3H, m)

(実施例58)

MS, % (強度比) 242(20) 260(23) 316
(100) 393(10, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ7.56~7.00(5H, m), 4.74(1H,
d, J=10Hz), 4.30~3.06(8H, m), 2.55~
2.10(6H, m), 1.78~0.65(7H, m)

(実施例59)

MS, % (強度比) 260(18) 316(100) 421

3.75(3H, s), 3.68(3H, d, J=12Hz),
3.51(3H, d, J=12Hz), 2.52~2.21(6
H, m)

(実施例54)

MS, % (強度比) 254(40) 395(100)
410(10, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ8.0~7.0(4H, m), 5.9(1H, s),
5.6(1H, d, J=10Hz), 4.2~2.5(11H,
m), 2.2(3H, d, J=2Hz), 2.18(3H, s),
1.6~0.5(5H, m)

(実施例55)

MS, % (強度比) 288(100) 392(23) 410
(8, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ8.1~7.0(4H, m), 6.5(1H, s),
4.9(1H, d, J=10Hz), 4.1~3.0(11H, m),
2.45(3H, s), 2.40(3H, d, J=2Hz),
1.5~1.0(3H, m)

(実施例56)

MS, % (強度比) 260(12) 288(100) 399

(59) 438(12, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ8.28~7.15(4H, m), 4.84(1H,
d, J=10Hz), 4.00~3.14(5H, m), 3.62
(3H, s), 2.57~2.15(6H, m), 1.74~
0.57(7H, m)

(実施例60)

MS, % (強度比) 260(21) 310(50) 316
(100) 461(5, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ8.14~7.00(4H, m), 5.25(1H,
d, J=10Hz), 4.54~3.04(8H, m), 2.52
~2.07(6H, m), 1.86~0.65(7H, m)

(実施例61)

MS, % (強度比) 260(18) 316(100) 461
(10, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ7.78~7.14(4H, m), 4.85(1H,
d, J=10Hz), 4.10~3.18(5H, m), 3.64
(3H, s), 2.56~2.14(6H, m), 1.73~
0.60(7H, m)

(実施例62)

MS, %_e (強度比) 114(19) 260(20) 516
(100) 427(9, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.61~6.87(4H, m), 5.15(1H, d, J=10Hz), 4.11~3.02(5H, m), 3.49(3H, s), 2.26(6H, s), 1.88~0.62(7H, m)

(実施例63)

MS, %_e (強度比) 260(19) 316(100) 427
(10, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.43~6.82(4H, m), 4.68(1H, d, J=10Hz), 4.20~3.11(5H, m), 3.08(3H, s), 2.71~1.94(6H, m), 1.75~0.54(7H, m)

(実施例64)

MS, %_e (強度比) 254(38) 344(25) 449
(100) 466(9, M⁺)

NMR(CDCl₃) : 7.8~7.2(4H, m), 6.0(1H, broad s), 5.5(1H, d, J=11Hz), 4.1~3.0

(5H, m), 3.6(3H, s), 2.4(5H, d, J=2Hz), 2.0(3H, s), 1.5~1.0(8H, m), 0.9(3H, t, J=7Hz)

(実施例65)

MS, %_e (強度比) 260(18) 344(100) 449
(36) 466(8, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 8.1~7.2(4H, m), 6.2(1H, broad s), 4.8(1H, d, J=11Hz), 4.0~3.2(5H, m), 3.6(3H, s), 2.5(3H, s), 2.25(3H, d, J=7Hz), 1.5~1.0(8H, m), 0.9(3H, t, J=7Hz)

(実施例66)

MS, %_e (強度比) 260(11) 344(100) 489
(5, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.8~7.2(4H, m), 6.4(1H, broad s), 5.25(1H, d, J=11Hz), 4.2~2.9(5H, m), 3.6(3H, s), 2.35(3H, d, J=2Hz), 2.3(3H, s), 1.5~1.0(8H, m), 0.9(3H, t, J=7Hz)

(実施例67)

MS, %_e (強度比) 260(12) 344(100) 404
(11) 489(10, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.6~7.2(4H, m), 6.1(1H, broad s), 4.7(1H, d, J=11Hz), 4.0~3.1(5H, m), 3.6(3H, s), 2.5(6H, s), 1.5~1.0(8H, m), 0.9(3H, t, J=7Hz)

3.3(3H, d, J=11Hz), 2.3(3H, s), 2.25(3H, d, J=2Hz), 1.5~1.0(8H, m), 0.9(3H, t, J=7Hz)

(実施例68)

MS, %_e (強度比) 260(16) 344(100) 420
(22) 455(7, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.6~6.9(4H, m), 6.05(1H, broad s), 5.15(1H, d, J=11Hz), 4.0~3.0(5H, m), 3.6(3H, s), 2.5(6H, s), 1.5~1.0(8H, m), 0.9(3H, t, J=7Hz)

(実施例70)

MS, %_e (強度比) 242(21) 260(15) 337(15)
372(100) 449(9, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.50~7.00(5H, m), 4.68(1H, d, J=10Hz), 4.30~3.14(5H, m), 3.61(3H, s), 2.51~2.14(6H, m), 1.73~0.65(15H, m)

(実施例71)

MS, %_e (強度比) 254(57) 270(21) 334(20)
372(22) 477(100) 494(11, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.81~7.08(4H, m), 5.45(1H, d, J=10Hz), 4.04~3.03(5H, m), 3.50(3H, s), 2.44~2.12(6H, m), 1.51~0.65(15H, m)

(実施例72)

MS, %_e (強度比) 260(15) 287(17) 372(100)

(実施例69)

MS, %_e (強度比) 260(14) 344(100) 455
(9, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.35~7.0(4H, m), 6.25(1H, broad s), 4.0~3.2(5H, m), 3.6(3H, s),

時間帯 60~63089(21)

477(27) 494(10, M⁺)

NMR(CDC₂I) : δ 8.25~7.14(4H, m), 6.78~6.51(1H, broad s), 4.87(1H, d, J=10Hz), 4.02~3.21(5H, m), 3.62(3H, s), 2.58~2.21(6H, m), 1.74~0.70(15H, m)

(実施例75)

MS, % (強度比) 260(19) 310(17) 370
(100) 404(17) 517(14, M⁺)

NMR(CDC₂I) : δ 7.76~7.12(4H, m), 4.83(1H, d, J=10Hz), 4.54~3.16(5H, m), 3.15(3H, s), 2.55~2.12(6H, m), 1.66~0.56(15H, m)

(実施例74)

MS, % (強度比) 260(12) 372(100) 448
(14) 483(5, M⁺)

NMR(CDOD₂I) : δ 7.82~6.92(4H, m), 5.13(1H, d, J=10Hz), 4.32~3.00(5H, m), 3.56(3H, s), 2.40~2.12(6H, m), 1.57~0.62(15H, m)

(実施例78)

MS, % (強度比) 358(100) 434(18) 469
(4, M⁺)

NMR(CDC₂I) : δ 7.6~6.5(4H, m), 5.1(1H, d, J=10Hz), 4.3~2.8(7H, m), 2.2(6H, s), 1.6~0.5(14H, m)

(実施例79)

MS, % (強度比) 246(95) 330(100) 435
(47) 452(15, M⁺)

NMR(CDOD₂I) : δ 7.5~7.0(4H, m), 6.0(1H, broad s), 5.2(1H, d, J=10Hz), 4.6~4.0(2H, m), 3.55(3H, s), 2.55(3H, d, J=3Hz)
2.25(3H, s), 1.4~0.5(12H, m)

(実施例80)

MS, % (強度比) 246(70) 330(100) 432
(10) 475(6, M⁺)

NMR(CDOD₂I) : δ 8.5~7.2(4H, m), 6.4(1H, broad s), 4.95(1H, d, J=10Hz), 4.6~4.1(2H, m), 3.7(3H, s), 2.4(3H, s), 2.5

(実施例75)

MS, % (強度比) 260(15) 372(100) 483(6, M⁺)

NMR(CDC₂I) : δ 7.48~6.96(4H, m), 4.71(1H, d, J=10Hz), 4.36~3.21(5H, m), 3.63(3H, s), 2.56~2.12(6H, m), 1.72~0.66(15H, m)

(実施例76)

MS, % (強度比) 55(100) 260(60) 484(80)
560(10, M⁺-OL)

NMR(CDC₂I) : δ 7.5~6.7(4H, m), 6.0(1H, broad s), 5.1(1H, d, J=10Hz), 4.2~2.9(8H, m), 2.25(6H, broad s), 1.8~0.5(31H, m)

(実施例77)

MS, % (強度比) 344(100) 420(15) 455(10,
M⁺)

NMR(CDC₂I) : δ 7.7~6.5(4H, m), 6.1(1H, broad s), 5.1(1H, d, J=10Hz), 4.3~2.9(7H, m), 2.2(6H, s), 1.5~0.5(12H, m)

(3H, d, J=3Hz), 1.35~0.9(12H, m)

(実施例81)

MS, % (強度比) 246(55) 330(100) 432
(55) 475(17, M⁺)

NMR(CDC₂I) : δ 7.6~7.2(4H, m), 6.05(1H, broad s), 4.8(1H, d, J=10Hz), 4.8~4.0(2H, m), 3.6(3H, s), 2.5(3H, s), 2.2(3H, d, J=2Hz), 1.4~0.9(12H, m)

(実施例82)

MS, % (強度比) 246(65) 330(100) 398
(45) 441(11, M⁺)

NMR(CDOD₂I) : δ 7.6~6.9(4H, m), 6.1(1H, broad s), 5.25(1H, d, J=10Hz), 4.75~4.05(2H, m), 3.6(3H, s), 2.25(6H, s), 1.45~0.70(12H, m)

(実施例83)

MS, % (強度比) 246(64) 330(100) 398
(54) 441(11, M⁺)

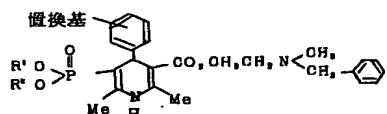
NMR (CDCl_3) : δ 7.4~7.0 (4H, m), 6.0 (1H, broad s), 4.7 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 4.8~4.0 (2H, m), 3.6 (3H, s), 2.5 (3H, s), 2.2 (3H, d, $J=2\text{Hz}$), 1.4~0.8 (12H, m)

実施例 84~104

実施例 45 の O - ヘキシリ - O' - メチル α - アセチル - スチリルホスホネートを表 3A - 1 の R^1 , R^2 IC よりて示される各種の O - R^1 - O' - R^2 α - アセチル - スチリル - ホスホネート [$(R^1O)(R^2O)P(O)C(O(O)CH_3) = CH-\text{置換基}$] にし、煮沸時間を表 3A - 1 IC 示したようにした。他の原料、原料のモル比、反応のモルスケール、反応溶媒の種類、後処理法等を実施例 45 IC 草じて、O - R^1 - O' - R^2 3 - [(N - メチル - N - ベンジル) - β - アミノ - エトキシカルボニル] - 1,4 - ジヒドロ - 2,6 - ジメチル - 4 - 置換または無置換フェニル - ピリジン - 5 - ホスホネートを合成した。

合成結果を表 3A - 1 IC 示した。また、表 3A - 1 IC 示した化合物のスペクトルを表 3A - 2 IC 示した。

表 3A - 1



実施例番号	R^1	R^2	置換基	煮沸時間 (hr)	収率 (%)	性状	スペクトルの実施例番号
84	Me	Me	m - NO ₂	4	52	黄色固体	84
85	-	-	o - CF ₃	4	8	-	85
86	-	-	o - Cl	11	18	-	86
87	-	-	m - Cl	4	19	-	87
88	Et	Me	m - NO ₂	4	54	淡黄色固体	88
89	-	-	o - CF ₃	7	21	黄色油状物	89
90	-	-	m - Cl	16	40	-	90
91	-	-	o - Cl	16	48	-	91
92	n-Bu	Me	m - NO ₂	8	15	-	92
93	-	-	o - CF ₃	17	23	-	93
94	-	-	m - Cl	17	56	-	94
95	-	-	o - Cl	17	34	-	95
96	n-Hex	Me	m - NO ₂	5	68	黄色半固体	96
97	-	-	o - CF ₃	16	26	黄色油状物	97
98	-	-	m - Cl	16	54	-	98
99	-	-	o - Cl	16	58	-	99
100	n-Oct	-	m - Cl	52	28	-	100
101	iPr	iPr	o - CF ₃	49	56	-	101
102	-	-	m - CF ₃	27	60	-	102
103	-	-	o - Cl	46	27	-	103
104	-	-	m - Cl	35	42	-	104

表 3A-2 表 3A-1 に示した化合物のスペクトル

(実施例 84)

MS, $\frac{m}{z}$ (強度比) 134(82) 146(25) 147
 (100) 148(24) 512(7) 529(4, M⁺)
 NMR(CDCl₃) : δ 8.24~7.12(9H, m), 4.85(1H,
 d, J=8Hz), 4.26(2H, t, J=5Hz),
 3.51(3H, d, J=8Hz), 3.33(5H, d, J=
 8Hz), 3.40(2H, s), 2.12(2H, t, J=
 5Hz), 2.47~2.15(9H, m)

(実施例 85)

MS, $\frac{m}{z}$ (強度比) 134(60) 146(27) 147
 (100) 148(53) 260(21) 407
 (11) 552(2, M⁺)
 NMR(CDCl₃) : δ 7.80~7.02(9H, m), 5.26(1H,
 d, J=8Hz), 4.56~3.95(2H, m), 3.51
 (5H, d, J=7Hz), 3.48(2H, s), 3.02
 (3H, d, J=7Hz), 2.61(2H, t, J=5Hz),
 2.82~2.08(9H, m)

(実施例 86)

MS, $\frac{m}{z}$ (強度比) 91(20) 134(95) 147
 (100) 148(24) 543(2, M⁺)
 NMR(CDCl₃) : δ 8.28~7.82(9H, m), 4.87(1H,
 d, J=7Hz), 4.22(2H, t, J=5Hz),
 3.55(3H, d, J=8Hz), 3.51(2H, s),
 3.35(5H, t, J=8Hz), 4.50~3.38(2H,
 m), 2.66(2H, t, J=5Hz), 2.46~2.10
 (9H, m), 1.43~0.87(6H, m)

(実施例 87)

MS, $\frac{m}{z}$ (強度比) 91(21) 134(65) 147
 (100) 148(42) 274(11)
 566(2, M⁺)
 NMR(CDCl₃) : δ 7.80~7.00(9H, m), 5.32(1H,
 d, J=8Hz), 4.53~3.92(5H, m), 3.50
 (2H, s), 3.01(3H, d, J=8Hz), 2.63
 (2H, t, J=4Hz), 2.99~2.07(9H, m),
 1.51~0.68(6H, m)

特開昭60-69089(23)

(実施例 86)

MS, $\frac{m}{z}$ (強度比) 134(78) 146(32) 147
 (100) 148(67) 260(29) 370
 (10) 518(4, M⁺)
 NMR(CDCl₃) : δ 7.26~6.95(9H, m), 5.15(1H,
 d, J=7Hz), 4.18(2H, t, J=5Hz),
 3.52(3H, d, J=8Hz), 3.97(2H, s),
 3.12(2H, d, J=8Hz), 2.44~2.13(9H, m)

(実施例 87)

MS, $\frac{m}{z}$ (強度比) 90(52) 134(87) 146(32)
 147(100) 148(48) 262(15)
 518(3, M⁺)
 NMR(CDCl₃) : δ 7.54(1H, broad s), 7.32~
 6.90(9H, m), 4.66(1H, d, J=7Hz),
 4.14(2H, t, J=4Hz), 3.50(3H, t, J=
 8Hz), 3.48(2H, s), 3.27(3H, t, J=
 8Hz), 2.61(2H, t, J=4Hz), 2.41~
 2.10(9H, m)

(実施例 88)

MS, $\frac{m}{z}$ (強度比) 91(14) 134(48) 147(100)
 148(41) 532(2, M⁺)
 NMR(CDCl₃) : δ 7.50~7.00(9H, m), 4.82(1H,
 d, J=7Hz), 4.20(2H, t, J=4Hz),
 3.53(3H, d, J=7Hz), 3.53(2H, s),
 3.49(5H, d, J=7Hz), 2.64(2H, t, J=
 4Hz), 2.46~2.20(9H, m), 1.22(3H,
 t, J=5Hz), 1.04(3H, t, J=4Hz)

(実施例 89)

MS, $\frac{m}{z}$ (強度比) 91(16) 134(72) 147(100)
 148(70) 274(14) 288(16)
 546(3, M⁺)
 NMR(CDCl₃) : δ 7.58~6.80(9H, m), 5.16(1H,
 d, J=7Hz), 4.18(2H, t, J=5Hz),
 3.47(2H, s), 3.48(3H, d, J=8Hz),
 3.10(5H, d, J=8Hz), 2.65(2H, t, J=
 4Hz), 2.46~2.11(9H, m), 1.36(5H,
 t, J=5Hz), 0.92(5H, t, J=5Hz)

(実施例92)

MS, % (強度比) 91(12) 134(44) 147(100)
148(27) 571(6, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 8.32~7.29(9H, m), 4.87(1H, d, J=6Hz), 4.21(2H, t, J=5Hz), 3.55(3H, d, J=8Hz), 3.35(3H, d, J=8Hz), 3.52(2H, s), 4.56~4.40(2H, m), 2.66(2H, t, J=5Hz), 2.45~2.15(9H, m), 1.75~0.64(7H, m)

(実施例93)

MS, % (強度比) 91(28) 134(73) 147(100)
148(61) 302(11)

NMR(CDCl₃) : δ 7.80~7.05(9H, m), 5.30(1H, d, J=7Hz), 4.49~3.50(4H, m), 3.52(3H, d, J=8Hz), 3.51(2H, s), 3.03(3H, d, J=8Hz), 2.54(2H, t, J=5Hz), 2.98~2.16(9H, m), 1.81~0.69(7H, m)

(実施例94)

MS, % (強度比) 91(12) 134(23) 147(100)
148(54) 560(6, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.57~6.95(9H, m), 4.74(1H, d, J=7Hz), 4.20(2H, t, J=4Hz), 3.54(3H, d, J=7Hz), 3.52(2H, s), 3.50(3H, d, J=7Hz), 2.68(2H, t, J=4Hz), 2.50~2.15(9H, m), 1.76~0.64(7H, m)

(実施例95)

MS, % (強度比) 134(50) 147(100) 148
(55) 302(23) 412(15) 560
(11, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.60~6.96(9H, m), 6.65(1H, broad s), 5.67(1H, d, J=6Hz), 4.20(2H, t, J=4Hz), 3.61(3H, d, J=7Hz), 3.49(2H, s), 3.12(3H, d, J=7Hz), 2.67(2H, t, J=4Hz), 2.46~2.10(9H, m), 1.80~0.68(7H, m)

(実施例96)

MS, % (強度比) 134(42) 147(100) 148
(51) 599(7, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 8.20~6.92(9H, m), 4.81(1H, d, J=7Hz), 4.15(2H, t, J=5Hz), 3.50(3H, d, J=8Hz), 3.51(3H, d, J=8Hz), 3.47(2H, s), 2.62(2H, t, J=5Hz), 2.43~2.11(9H, m), 1.76~0.63(11H, m)

(実施例97)

MS, % (強度比) 134(25) 147(100) 148
(46) 330(15) 477(12) 622
(3, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.82~6.95(9H, m), 5.29(1H, d, J=7Hz), 4.40~3.39(4H, m), 3.19(3H, d, J=8Hz), 3.50(2H, s), 3.02(3H, d, J=8Hz), 2.53(2H, t, J=5Hz), 2.48~2.14(9H, m), 1.54~0.62(11H, m)

(実施例98)

MS, % (強度比) 134(52) 147(100) 148
(45) 588(5, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.57~6.78(4H, m), 7.59(5H, s), 4.65(1H, d, J=10Hz), 4.17(2H, t, J=6Hz), 3.99~3.17(7H, m), 2.66(2H, t, J=6Hz), 2.45~2.15(9H, m), 1.70~0.66(11H, m)

(実施例99)

MS, % (強度比) 91(17) 134(38) 147(100)
148(57) 330(18) 440(12)
588(8, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.65~6.85(9H, m), 5.16(1H, d, J=7Hz), 4.17(2H, t, J=5Hz), 3.10(3H, d, J=8Hz), 3.49(2H, s), 3.11(3H, d, J=8Hz), 2.65(3H, t, J=5Hz), 2.46~2.15(9H, m), 1.53~0.66(11H, m)

(実施例 100)

MS, %_e (強度比) 134(45) 147(100) 558(9)
468(5) 616(5, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.43~6.86(4H, m), 7.23(5H,
s), 4.71(1H, d, J=10Hz), 4.17(2H,
t, J=6Hz), 3.96~3.15(7H, m), 2.65
(2H, t, J=6Hz), 2.45~2.05(9H, m),
1.73~0.65(15H, m)

(実施例 101)

MS, %_a (強度比) 134(24) 147(100) 148
(74) 516(28) 463(29) 608(6, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.72~6.90(9H, m), 5.31(1H,
d, J=10Hz), 4.64~3.83(4H, m),
3.42(2H, broad s), 2.62(2H, t, J=
4Hz), 2.43~2.15(9H, m), 1.40~0.85
(12H, m)

(実施例 102)

MS, %_e (強度比) 134(57) 147(100) 148
(53) 516(4) 608(4, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.76~7.70(9H, m), 4.85(1H,
d, J=10Hz), 4.61~3.91(4H, m),
3.47(2H, s), 2.63(2H, t, J=6Hz),
2.42~2.03(9H, m), 1.45~0.85(12H, m)

(実施例 103)

MS, %_a (強度比) 134(80) 147(100) 148
(93) 516(37) 463(12) 574
(8, M⁺)

NMR(CDCl₃) : δ 7.57~7.75(4H, m), 7.16(5H,
s), 5.16(1H, d, J=10Hz), 4.57~
3.88(4H, m), 3.44(2H, broad s),
2.62(2H, t, J=6Hz), 2.40~2.07(9H,
m), 1.47~0.72(12H, m)

(実施例 104)

MS, %_e (強度比) 134(51) 147(100) 316
(8) 463(3)

NMR(CDCl₃) : δ 7.3(5H, s), 7.3~6.9(4H, m),
6.65(1H, broad s), 4.75(1H, d, J=
10Hz), 4.6~4.2(2H, m), 4.15(2H, t,
J=6Hz), 3.45(2H, s), 2.6(2H, t, J
=6Hz), 2.4~2.15(9H, m), 1.4~0.85
(12H, m)

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning documents *will not* correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox